

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



11 Publication number:

**0 233 849 B1**

12

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

49 Date of publication of patent specification: 19.06.91 51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 9/10, A61K 31/57**

21 Application number: **87850029.7**

22 Date of filing: **29.01.87**

54 Composition of pregnanolole comprising a stable oil-in-water emulsion.

30 Priority: **13.02.86 SE 8600632**

43 Date of publication of application:  
**26.08.87 Bulletin 87/35**

49 Publication of the grant of the patent:  
**19.06.91 Bulletin 91/25**

94 Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

56 References cited:  
**US-A- 3 647 829**  
**US-A- 3 917 830**  
**US-A- 4 340 594**

73 Proprietor: **Kabi Pharmacia AB**

**S-751 82 Uppsala(SE)**

72 Inventor: **Jeppsson, Roland Ingolf**  
**St. Eriksgatan 19**  
**S-112 39 Stockholm(SE)**

**EP 0 233 849 B1**

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

## Description

## FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a novel pharmaceutical composition for intravenous administration comprising 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-one, in the following referred to as pregnanolone as active ingredient.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

10

It has long been known that a number of steroids have pharmacological effects as anaesthetics. Reference is made e.g. to Selye, Anaesthetic effects of steroid hormones, Proc Soc Exp Biol Med Vol 46, 116-121 (1941). However, many such components which have been tested have proved to suffer from undesirable properties causing side effects which have prevented clinical use of the steroids studied. The solubility characteristics of such compounds have caused problems which have proved difficult to overcome. In particular, many of these compounds are highly lipophilic, which has contributed greatly to the problems in preparing stable, clinically useful formulations for intravenous use.

15 The anaesthetic properties of pregnanolone were first described by Figdor et al, Central activity and structure in a series of water-soluble steroids, J Pharm Exp Therap Vol 119, 299-309 (1957). In this paper, the aim was to overcome the administration-detoxification problem of the known steroids with anaesthetic activity by conversion to water-soluble ester derivatives, which thus would be suitable for intravenous administration (Figdor et al loc cit p 300). The substances were tested in aqueous suspension containing methyl cellulose as suspending agent. However, the results were not successful.

Gyermek, in his paper "Pregnanolone: A Highly Potent, Naturally Occurring Hypnotic-Anaesthetic Agent" Proc Soc Exp Biol Med Vol 125, 1058-1062 (1967) described animal studies using pregnanolone dissolved in propylene glycol. Since such preparations are not suitable for clinical use, no suggestions are given how to solve the problem of obtaining pregnanolone in a clinically acceptable and stable administration formula.

Three steroids have been used clinically as anaesthetics, but none of these is currently being used. The compound 21-hydroxypregnan-3,20-dione, also known as hydroxydione and under the trade name Viadril, was introduced in 1955. Reference is made to Laubach et al, Steroid anaesthetic agent, Science Vol 122, 78 (1955). Because of several disadvantages it was withdrawn. The compound 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dione, was put on the market under the trade name Althesin. Reference is made to Atkinson et al, Action of some steroids on the central nervous system of the mouse, J Med Chem Vol 8, 426-432 (1965), and to British patent specifications 1317184 and 1379730. This substance was brought into solution by adding the less active 21-acetate and a co-solvent, a non-ionic surface active polyoxyethylated castor oil available under the trade name Cremophor-EL. Also this steroid product was, however, withdrawn because of serious side effects.

The third steroid anaesthetic product, minaxolone, was subjected to clinical evaluation in 1979. It was withdrawn because of problems with its toxicology profile.

In summary, the original screening studies in experimental animals, from which studies the animals were not allowed to survive were carried out using three types of pharmaceutical formulations:

1. ex tempore solutions in warm peanut or sesame oil which were injected as supersaturated solutions after being cooled to body temperature and sometimes containing a precipitate of crystalline material.
- 45 2. ex tempore aqueous suspensions prepared in roller mills with cellulose derivatives as thickening agents,
3. solutions in tissue irritating propylene glycol.

The exploratory synthetic chemistry which followed these studies was directed towards derivatives such as acetates, semisuccinates having higher water solubility than the parent compounds and also having the ability to form sodium salts. These derivatives must be hydrolysed by the body before exerting the clinical effect, giving an unacceptable slow onset of action.

As described above this direction of research did not result in clinically acceptable formulations.

There is accordingly a great need for a clinically useful effective steroid anaesthetic product which can be brought into an administration formula which is stable and suitable for intravenous administration. The present invention provides such a composition comprising an emulsion of pregnanolone.

Emulsions containing pharmaceutical active ingredients have earlier been disclosed.

US 3 917 830 discloses a composition for use by injection as an anaesthetic comprising 3 $\alpha$ -hydroxy 5 $\beta$ -pregnane - 11,20 dione in solution in an inert organic liquid medium. The composition may be in the

form of a solution which also contains water, a non-aqueous solution or an emulsion or microemulsion.

US 4 340 594 discloses a fat emulsion containing a steroid having an anti-inflammatory activity.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5

The present invention provides a novel, clinically useful and pharmaceutically acceptable composition for intravenous administration comprising pregnanolone as active ingredient.

The novel composition is capable of withstanding sterilization by autoclaving, which is an important advantage. The novel compositions of the invention comprise in a general sense, pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g per 100 ml in a lipid oil-in-water emulsion, where the active substance is substantially dissolved in the oil phase. More particularly, the novel emulsion of the invention comprises:

- a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 per 100 ml of the final composition
- b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g per 100 ml of the final composition, said lipid being selected from coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil, and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
- c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g per 100 ml of the final composition, said emulsifying agent being selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
- d) water for injection
- e) glycerol to isotonicity of the final composition.

20 If desired, also the following components may be added:

- f) acetylated monoglycerides in an amount of from 0 to 20, preferably from 5 to 10, g per 100 ml of the final composition
- g) cholesterylhemisuccinate, in an amount of from 0.01 to 0.2 g per 100 ml of the final composition.

25 The amount of pregnanolone is preferably from 0.3 to 0.8 and principally from 0.4 to 0.5 g per 100 ml of the final composition.

The amount of lipid is preferably from 15 to 20 g per 100 ml of the final composition. The lipid is pharmacologically inert.

The amount of acetylated monoglycerides, if present, is preferably from 5 to 10 g per 100 ml of the final composition.

30 The amount of glycerol is such as to give an isotonic final composition, which means an amount of from 1.0 to 2.5 g glycerol per 100 ml of the final composition.

For preparing the novel oil-in-water emulsion of present invention, it is suitable to dissolve, in a first step, the active substance, pregnanolone, in the lipid. The resulting solution is then emulsified by means of conventionally used high pressure homogenizers, in an aqueous medium comprising water for injection, emulsifying agent, and glycerol as specified above and, if desired, acetylated monoglycerides and cholesterylhemisuccinate. In the resulting emulsion, the particle size of the oil droplets will be less than 5  $\mu$ , with a large part less than 1  $\mu$ . The average size of the oil droplets will be less than 1  $\mu$ , preferably from 0.2 to 0.3  $\mu$ .

40 The novel, intravenously injectable, composition of the invention will accordingly essentially comprise a solution of pregnanolone in the lipid component as hydrophobic phase, which hydrophobic phase is emulsified in a hydrophilic phase.

The composition of the invention is further illustrated by the following examples:

#### Example 1

45

An oil-in-water emulsion of pregnanolone was prepared from the following components:

50

55

|    |                           |           |
|----|---------------------------|-----------|
|    | Pregnanolone              | 0.4 g     |
| 5  | Egg yolk phospholipids    | 1.8 g     |
|    | Soybean oil               | 20.0 g    |
| 10 | Acetylated monoglycerides | 7.0 g     |
|    | Glycerol                  | 1.7 g     |
|    | Water for injection       | to 100 ml |

15

pH was adjusted to 7.7 with 1 M sodium hydroxide.

In a first step, pregnanolone was mixed with the soybean oil, resulting in substantial dissolution therein. An emulsion was then prepared from the resulting pregnanolone-soybean oil composition, together with the additional indicated components. The resulting emulsion was stable and had an average particle size of  
20 from 0.2 to 0.3  $\mu$  and could be sterilized by autoclaving without decomposition.

#### Example 2 - 4

25 An oil-in-water emulsion of pregnanolone was prepared as described in Example 1 with the following components:

|    | Component   | Example 2 | Example 3 | Example 4 |
|----|---|-----------|-----------|-----------|
| 30 | Pregnanolone  | 0.4 g     | 0.4 g     | 0.4 g     |
|    | Egg yolk phospholipids                              | 2.4 g     | 3.6 g     | 3.6 g     |
|    | Soybean oil   | 20.0 g    | 20.0 g    | 15.0 g    |
| 35 | Acetylated monoglycerides                           | 7.0 g     | -         | -         |
|    | Glycerol  | 1.7 g     | 1.7 g     | 1.7 g     |
|    | Water for injection                                 | to 100 ml | to 100 ml | to 100 ml |
| 40 | pH adjusted with 1 M sodium hydroxide to a value of | 7.7       | 8.0       | 7.5       |

#### 45 Example 5

An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to Example 2 was prepared with the difference that 0.05 g cholesterylhemisuccinate per 100 ml of the final composition was also included in the emulsion.

#### 50 Example 6

An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to Example 1 was prepared with the following components:

55

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
|    | Pregnanolone                | 0.4 g     |
| 5  | Egg yolk phospholipids      | 1.2 g     |
|    | Soybean oil                 | 20.0 g    |
|    | Acetylated monoglycerides   | 7.0 g     |
| 10 | Glycerol                    | 1.7 g     |
|    | Cholesterylhemisuccinate    | 0.1 g     |
| 15 | Water for injection         | to 100 ml |
|    | pH adjusted with 1 M sodium |           |
| 20 | hydroxide to a value of     | 7.8       |

#### 25 Example 7

An oil-in water emulsion of pregnanolone was prepared as described in Example 1 with the following components:

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
| 30 | Pregnanolone                | 0.4 g     |
|    | Egg yolk phospholipids      | 2.4 g     |
| 35 | Borago oil                  | 20.0 g    |
|    | Acetylated monoglycerides   | 7.0 g     |
|    | Glycerol                    | 1.7 g     |
| 40 | Water for injection         | to 100 ml |
|    | pH adjusted with 1 M sodium |           |
| 45 | hydroxide to a value of     | 7.7       |

#### Example 8

50

An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to Example 7 was prepared with the difference that 0.05 g cholesterylhemisuccinate per 100 ml of the final composition was also included in the emulsion.

#### Example 9

55

An oil-in-water emulsion of pregnanolone was prepared as described in Example 1 with the following components:

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
|    | Pregnanolone                | 0.4 g     |
| 5  | Egg yolk phospholipids      | 2.4 g     |
|    | Safflor oil                 | 20.0 g    |
| 10 | Acetylated monoglycerides   | 7.0 g     |
|    | Glycerol                    | 1.7 g     |
|    | Water for injection         | to 100 ml |
| 15 | pH adjusted with 1 M sodium |           |
|    | hydroxide to a value of     | 8.0       |

20

25

Example 10

30

An oil-in-water emulsion of pregnanolone was prepared as described in Example 1 with the following components:

|    |                             |           |
|----|-----------------------------|-----------|
| 35 | Pregnanolone                | 0.4 g     |
|    | Egg yolk phospholipids      | 2.4 g     |
| 40 | Cotton seed oil             | 20.0 g    |
|    | Acetylated monoglycerides   | 7.0 g     |
|    | Glycerol                    | 1.7 g     |
| 45 | Water for injection         | to 100 ml |
|    | pH adjusted with 1 M sodium |           |
| 50 | hydroxide to a value of     | 7.9       |

Example 11

55

An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to Example 10 was prepared with the difference that no acetylated monoglycerides were included in the emulsion.

The emulsions according to examples 2 - 11 were stable and had an average particle size as obtained

according to Example 1 and could withstand sterilization by autoclaving. Upon intravenous administration to test animals, they produced the desired anaesthetic effect without giving rise to any serious side effects.

### Claims

5 Claims for the following Contracting States: DE, FR, GB, IT and SE

1. A composition for intravenous administration of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-one (pregnanolone), comprising, calculated per 100 ml of the final composition, a stable oil-in-water emulsion, capable of being sterilized by autoclaving, of from 0.1 to 1.0 g of pregnanolone, with the proviso that the amount of  
10 0,5 g is excluded.
2. A composition according to claim 1, comprising, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g
  - b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil,  
15 borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil, and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
  - d) water for injection
  - 20 e) glycerol to isotonicity of the final composition.
3. A composition according to claim 2, further comprising acetylated monoglycerides in an amount of from 0 to 20 g.
- 25 4. A composition according to claim 3, further comprising cholesterylhemisuccinate in an amount of from 0.01 to 0.2 g.
5. A composition according to any of claims 1 - 4, comprising, calculated per 100 ml of the final composition:
  - 30 a) pregnanolone in an amount of from 0.4 to 0.5 g
  - b) soybean oil in an amount of from 15 to 20 g
  - c) water for injection
  - d) glycerol to isotonicity of the final composition.
- 35 6. A process for the preparation of a composition for intravenous administration of pregnanolone, characterized in that an oil-in-water emulsion is prepared from the following components, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g, with the proviso that the amount of 0,5 g is excluded.
  - 40 b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil, and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
  - 45 d) water for injection
  - e) glycerol to isotonicity of the final composition,
 whereby component a) is substantially dissolved in component b) and the resulting pregnanolone-lipoid composition then is emulsified with components c), d) and e).
- 50 7. Use of a composition according to any of claims 1 - 5 for the manufacture of a medicament for anaesthetizing a patient by intravenous administration.
8. An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to any of claims 1 - 5 for use in obtaining anaesthesia in a patient.

55

Claims for the following Contracting States: BE, CH, LI, LU, NL.

1. A composition for intravenous administration of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-one (pregnanolone),

comprising, calculated per 100 ml of the final composition, a stable oil-in-water emulsion, capable of being sterilized by autoclaving, of from 0.1 to 1.0 g of pregnanolone.

2. A composition according to claim 1, comprising, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g
  - b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil, and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
  - d) water for injection
  - e) glycerol to isotonicity of the final composition.
3. A composition according to claim 2, further comprising acetylated monoglycerides in an amount of from 0 to 20 g.
4. A composition according to claim 3, further comprising cholesterylhemisuccinate in an amount of from 0.01 to 0.2 g.
5. A composition according to any of claims 1 - 4, comprising, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.4 to 0.5 g
  - b) soybean oil in an amount of from 15 to 20 g
  - c) water for injection
  - d) glycerol to isotonicity of the final composition.
6. A process for the preparation of a composition for intravenous administration of pregnanolone, characterized in that an oil-in-water emulsion is prepared from the following components, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g
  - b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil, and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
  - d) water for injection
  - e) glycerol to isotonicity of the final composition,
 whereby component a) is substantially dissolved in component b) and the resulting pregnanolone-lipid composition then is emulsified with components c), d) and e).
7. Use of a composition according to any of claims 1 - 5 for the manufacture of a medicament for anaesthetizing a patient by intravenous administration.
8. An oil-in-water emulsion of pregnanolone according to any of claims 1 - 5 for use in obtaining anaesthesia in a patient.

Claims for the following Contracting States: AT, GR.

1. A process for the preparation of a composition for intravenous administration of 3  $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-one (pregnanolone), characterized in that an oil-in-water emulsion, capable of being sterilized by autoclaving, is prepared from the following components, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g
  - b) a lipid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids



d) water for injection  
 e) glycerol to isotonicity of the final composition  
 whereby component a) is substantially dissolved in component b) and the resulting pregnanolone-lipoid composition then is emulsified with components c), d) and e).

- 5 2. A process according to claim 1, characterized in that the emulsion further comprises acetylated monoglycerides in an amount of from 0 to 20 g.
3. A process according to claim 2, characterized in that the emulsion further comprises cholesteryl-hemisuccinate in an amount of from 0.01 to 0.2 g.
- 10 4. A process according to any of claims 1 - 3, characterized in that the emulsion comprises, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.4 to 0.5 g
  - 15 b) soybean oil in amount of from 15 to 20 g
  - c) water for injection
  - d) glycerol to isotonicity of the final composition.
5. Use of a composition prepared according to any of claims 1 - 4 for the manufacture of a medicament
- 20 for anaesthetizing a patient by intravenous administration.

Claims for the following Contracting State: ES.

- 25 1. A process for the preparation of a composition for intravenous administration of 3 alfa-hydroxy-5beta-pregnan-20-one (pregnanolone), characterized in that an oil-in-water emulsion, capable of being sterilized by autoclaving, is prepared from the following components, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.1 to 1.0 g, with the proviso that the amount of 0.5 g is excluded
  - 30 b) a lipoid in an amount of from 10 to 30 g, selected from the group consisting of coconut oil, borago oil, safflor oil, cotton seed oil, soybean oil and synthetic-type structured glyceride lipid which contains a mix of long chain and medium chain fatty acids in the molecule
  - c) an emulsifying agent in an amount of from 1 to 5 g, selected from egg yolk phospholipids and soya phospholipids
  - 35 d) water for injection
  - e) glycerol to isotonicity of the final composition
 whereby component a) is substantially dissolved in component b) and the resulting pregnanolone-lipoid composition then is emulsified with components c), d) and e).
- 40 2. A process according to claim 1, characterized in that the emulsion further comprises acetylated monoglycerides in an amount of from 0 to 20 g.
3. A process according to claim 2, characterized in that the emulsion further comprises cholesteryl-hemisuccinate in an amount of from 0.01 to 0.2 g.
- 45 4. A process according to any of claims 1 - 3, characterized in that the emulsion comprises, calculated per 100 ml of the final composition:
  - a) pregnanolone in an amount of from 0.4 to 0.5 g
  - b) soybean oil in amount of from 15 to 20 g
  - 50 c) water for injection
  - d) glycerol to isotonicity of the final composition.
5. Use of a composition prepared according to any of claims 1 - 4 for the manufacture of a medicament for anaesthetizing a patient by intravenous administration.

55

#### Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants: DE, FR, GB, IT et SE.

1. Composition destinée à l'administration intraveineuse de 3alpha-hydroxy-5bêta-pregnan-20-one (pregnanolone) comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale, une émulsion stable d'huile dans l'eau, capable d'être stérilisée par mise en autoclave, allant de 0,1 à 1,0 g de pregnanolone, à condition d'exclure la quantité de 0,5 g.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale :
  - a) pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g
  - b) un lipide dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi parmi le groupe constitué par l'huile de coco, l'huile de bourrache, l'huile de carthame, l'huile de coton, l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule
  - 10 c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi les phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides de soja
  - d) eau pour injection
  - 15 e) glycérol pour obtenir l'isotonicité de la composition finale.
3. Composition selon la revendication 2, comprenant de plus des monoglycérides acétylés dans une quantité de 0 à 20 g.
- 20 4. Composition selon la revendication 3, comprenant de plus du cholestérylhémisuccinate dans une quantité allant de 0,01 à 0,2 g.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1-4, comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale :
  - 25 a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,4 à 0,5 g
  - b) de l'huile de soja dans une quantité allant de 15 à 20 g
  - c) de l'eau pour l'injection
  - d) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale.
- 30 6. Procédé pour la préparation d'une composition destinée à l'administration par voie intraveineuse de pregnanolone, caractérisé en ce qu'une émulsion d'huile dans l'eau est préparée à partir des composants suivants, calculés pour 100 ml de la composition finale :
  - a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g, à condition d'exclure la quantité de 0,5 g.
  - 35 b) un lipide dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi dans le groupe constitué par de l'huile de coco, de l'huile de bourrache, de l'huile de carthame, de l'huile de coton, de l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule.
  - c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi les phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides du soja,
  - 40 d) de l'eau pour l'injection,
  - e) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale.Moyennant quoi le composant a) est dissous sensiblement dans le composant b) et la composition obtenue pregnanolone-lipide est alors émulsifiée avec les composants c), d) et e).
- 45 7. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour la fabrication d'un médicament destiné à anesthésier un patient par administration intraveineuse.
8. Emulsion d'huile dans l'eau de pregnanolone selon l'une quelconque des revendications 1-5 destinée à anesthésier un patient.
- 50

Revendications pour les Etats contractants suivant: BE, CH, LI, LU, NL.

1. Composition destinée à l'administration intraveineuse de 3alpha-hydroxy-5bêta-pregnan-20-one (pregnanolone), comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale, une émulsion stable d'huile dans l'eau, apte à être stérilisée par mise en autoclave, de 0,1 jusqu'à 1,0 g de pregnanolone.
- 55 2. Composition selon la revendication 1, comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale :

- a) pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g  
 b) un lipoïde dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi parmi le groupe constitué par l'huile de coco, l'huile de bourrache, l'huile de carthame, l'huile de coton, l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule  
 c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi des phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides de soja  
 d) eau pour injection  
 e) glycérol pour obtenir l'isotonicité de la composition finale.
3. Composition selon la revendication 2, comprenant de plus des monoglycérides acétylés dans une quantité de 0 à 20 g.
4. Composition selon la revendication 3, comprenant de plus du cholestérylhémisuccinate dans une quantité allant de 0,01 à 0,2 g.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1-4, comprenant, calculée pour 100 ml de la composition finale :
- a) de la prégnanolone dans une quantité allant de 0,4 à 0,5 g  
 b) de l'huile de soja dans une quantité allant de 15 à 20 g  
 c) de l'eau pour l'injection  
 d) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale.
6. Procédé pour la préparation d'une composition destinée à l'administration par voie intraveineuse de pregnanolone, caractérisé en ce que l'on prépare une émulsion d'huile dans l'eau à partir des composants suivants, calculé pour 100 ml de la composition finale :
- a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g  
 b) un lipoïde dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi dans le groupe constitué par de l'huile de coco, de l'huile de bourrache, de l'huile de carthame, de l'huile de coton, de l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule.  
 c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi les phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides du soja,  
 d) de l'eau pour l'injection,  
 e) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale,
- Moyennant quoi le composant a) est sensiblement dissous dans le composant b) et la composition obtenue pregnanolone-lipoïde est alors émulsifiée avec les composants c), d) et e).
7. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1-5 pour la fabrication d'un médicament destiné à anesthésier un patient par administration intraveineuse.
8. Emulsion d'huile dans l'eau de pregnanolone selon l'une quelconque des revendications 1-5 destinée à anesthésier un patient.
- Revendications pour les Etats contractants suivant: AT, GR.
1. Procédé pour la préparation d'une composition destinée à l'administration intraveineuse de 3alpha-hydroxy-5bêta-pregnan-20-one (pregnanolone), caractérisé en ce que l'on prépare une émulsion d'huile dans l'eau, apte à être stérilisée par mise en autoclave, à partir des composants suivants, calculés pour 100 ml de la composition finale :
- a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g  
 b) un lipoïde dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi parmi le groupe constitué par l'huile de coco, l'huile de bourrache, l'huile de carthame, l'huile de coton, l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule  
 c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi des phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides de soja  
 d) eau pour injection

e) glycérol pour obtenir l'isotonicité de la composition finale.

Moyennant quoi le composant a) est sensiblement dissous dans le composant b) et la composition obtenue pregnanolone-lipoïde est alors émulsifiée avec les composants c), d) et e).

- 5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'émulsion comprend de plus des monoglycérides acétylés dans une quantité allant de 0 à 20 g.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'émulsion comprend de plus du cholestérylhé-  
misuccinate dans une quantité allant de 0,01 à 0,2 g.
- 10 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, caractérisé en ce que l'émulsion comprend, calculée pour 100 ml de la composition finale :
  - a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,4 à 0,5 g
  - b) de l'huile de soja dans une quantité allant de 15 à 20 g
  - 15 c) de l'eau pour l'injection
  - d) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale.
5. Utilisation d'une composition préparée selon l'une quelconque des revendications 1-4 pour la fabrication d'un médicament destiné à anesthésier un patient par administration intraveineuse.

20

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES.

1. Procédé pour la préparation d'une composition destinée à l'administration intraveineuse de 3alpha-hydroxy-5bêta-pregnan-20-one (pregnanolone), caractérisé en ce que l'on prépare une émulsion d'huile dans l'eau, apte à être stérilisée par mise en autoclave, à partir des composants suivants, calculés pour 100 ml de la composition finale :
  - a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,1 à 1,0 g à condition d'exclure la quantité de 0,5 g
  - b) un lipoïde dans une quantité allant de 10 à 30 g, choisi parmi le groupe constitué par l'huile de coco, l'huile de bourrache, l'huile de carthame, l'huile de coton, l'huile de soja, et un lipide glycéride structuré de type synthétique qui contient un mélange d'acides gras à chaîne longue et à chaîne moyenne dans la molécule
  - 30 c) un agent émulsifiant dans une quantité allant de 1 à 5 g, choisi parmi des phospholipides de jaune d'oeuf et des phospholipides de soja
  - 35 d) eau pour injection
  - e) glycérol pour obtenir l'isotonicité de la composition finale.

Moyennant quoi le composant a) est sensiblement dissous dans le composant b) et la composition obtenue pregnanolone-lipoïde est alors émulsifiée avec les composants c), d) et e).
- 40 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'émulsion comprend de plus des monoglycérides acétylés dans une quantité allant de 0 à 20 g.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'émulsion comprend de plus du cholestérylhé-  
misuccinate dans une quantité allant de 0,01 à 0,2 g.
- 45 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, caractérisé en ce que l'émulsion comprend, calculée pour 100 ml de la composition finale :
  - a) de la pregnanolone dans une quantité allant de 0,4 à 0,5 g
  - b) de l'huile de soja dans une quantité allant de 15 à 20 g
  - 50 c) de l'eau pour l'injection
  - d) du glycérol jusqu'à l'obtention de l'isotonicité de la composition finale.
5. Utilisation d'une composition préparée selon l'une quelconque des revendications 1-4 pour la fabrication d'un médicament destiné à anesthésier un patient par administration intraveineuse.

55

#### Ansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: DE, FR, GB, IT und SE.

1. Mittel zur intravenösen Verabreichung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (Pregnanolon), umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels, eine stabile Öl-in-Wasser-Emulsion, die imstande ist, durch Behandlung im Autoklaven, sterilisiert zu werden von Pregnanolon, in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g, mit der Maßgabe, daß die Menge von 0,5 g ausgeschlossen ist.
- 5 2. Mittel nach Anspruch 1, umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g,
  - b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Färberdistelöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ,
  - 10 c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und Sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,
  - d) Wasser zur Injektion,
  - 15 e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.
3. Mittel nach Anspruch 2, umfassend ferner acetylierte Monoglyceride in einer Menge von 0 bis 20 g.
4. Mittel nach Anspruch 3, umfassend ferner Cholesterylhemisuccinat in einer Menge von 0,01 bis 0,2 g.
- 20 5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,4 bis 0,5 g,
  - b) Sojabohnenöl in einer Menge von 15 bis 20 g,
  - c) Wasser zur Injektion,
  - 25 d) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.
6. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur intravenösen Verabreichung von Pregnanolon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt wird aus den folgenden Komponenten, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:
  - 30 a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g, mit der Maßgabe, daß die Menge von 0,5 g ausgeschlossen ist,
  - b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Färberdistelöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ,
  - 35 c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und Sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,
  - d) Wasser zur Injektion,
  - e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels,
  - 40 wobei die Komponente a) im wesentlichen in Komponente b) gelöst wird und die erhaltene Pregnanolon/Lipid-Mischung dann mit den Komponenten c, d) und e) emulgiert wird.
7. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Anästhesieren eines Patienten durch intravenöse Verabreichung.
- 45 8. Öl-in-Wasser-Emulsion von Pregnanolon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung zur Erzielung von Anästhesie bei einem Patienten.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: BE, CH, LI, LU und NL.

- 50 1. Mittel zur intravenösen Verabreichung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (Pregnanolon), umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels, eine stabile Öl-in-Wasser-Emulsion, die imstande ist, durch Behandlung im Autoklaven, sterilisiert zu werden, von -Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g.
- 55 2. Mittel nach Anspruch 1, umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g,
  - b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Färberdistelöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ,

enthaltend ein Gemisch aus langkettigen und mittelkettigen Fettsäuren im Molekül, in einer Menge von 10 bis 30 g,

c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und Sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,

d) Wasser zur Injektion,

e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.

3. Mittel nach Anspruch 2, umfassend ferner acetylierte Monoglyceride in einer Menge von 0 bis 20 g.

4. Mittel nach Anspruch 3, umfassend ferner Cholesterylhemisuccinat in einer Menge von 0,01 bis 0,2 g.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, umfassend, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:

a) Pregnanolon in einer Menge von 0,4 bis 0,5 g,

b) Sojabohnenöl in einer Menge von 15 bis 20 g,

c) Wasser zur Injektion,

d) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.

6. verfahren zur Herstellung eines Mittels zur intravenösen Verabreichung von Pregnanolon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt wird aus den folgenden Komponenten, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:

a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g,

b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Färberdistelöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ, enthaltend ein Gemisch aus langkettigen und mittelkettigen Fettsäuren im Molekül, in einer Menge von 10 bis 30 g,

c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und Sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,

d) Wasser zur Injektion,

e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels,

wobei die Komponente a) im wesentlichen in Komponente b) gelöst wird und die erhaltene Pregnanolon/Lipid-Mischung dann mit den Komponenten c, d) und e) emulgiert wird.

7. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Anästhesieren eines Patienten durch intravenöse Verabreichung.

8. Öl-in-Wasser-Emulsion von Pregnanolon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung zur Erzielung von Anästhesie bei einem Patienten.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: AT, GR.

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur intravenösen Verabreichung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (Pregnanolon), dadurch gekennzeichnet, daß eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt wird aus den folgenden Komponenten, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:

a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g,

b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Färberdistelöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ, enthaltend ein Gemisch aus langkettigen und mittelkettigen Fettsäuren im Molekül, in einer Menge von 10 bis 30 g,

c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,

d) Wasser zur Injektion,

e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels,

wobei die Komponente a) im wesentlichen in Komponente b) gelöst wird und die erhaltene Pregnanolon/Lipid-Mischung dann mit den Komponenten c, d) und e) emulgiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion ferner umfaßt acetylierte Monoglyceride in einer Menge von 0 bis 20 g.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion ferner umfaßt Cholesterylhemisuccinat in einer Menge von 0,01 bis 0,2 g.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion umfaßt,  
berechnet auf 100 ml fertiges Mittel:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,4 bis 0,5 g,
  - b) Sojabohnenöl in einer Menge von 15 bis 20 g,
  - c) Wasser zur Injektion,
  - d) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.
5. Verwendung eines Mittels, hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zum Anästhesieren eines Patienten durch intravenöse Verabreichung.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES.

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur intravenösen Verabreichung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on (Pregnanolon), dadurch gekennzeichnet, daß eine Öl-in-Wasser-Emulsion hergestellt wird aus den folgenden Komponenten, berechnet auf 100 ml des fertigen Mittels:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,1 bis 1,0 g, mit der Maßgabe, daß die Menge von 0,5 g ausgeschlossen ist,
  - b) ein Lipid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kokosnußöl, Borragoöl, Farberdistelöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl und einem strukturierten Glyceridlipid vom synthetischen Typ, enthaltend ein Gemisch aus langkettigen und mittelkettigen Fettsäuren im Molekül, in einer Menge von 10 bis 30 g,
  - c) ein Emulgiermittel, ausgewählt aus Eigelbphospholipiden und Sojaphospholipiden in einer Menge von 1 bis 5 g,
  - d) Wasser zur Injektion,
  - e) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels,wobei die Komponente a) im wesentlichen in Komponente b) gelöst wird und die erhaltene Pregnanolon/Lipid-Mischung dann mit den Komponenten c, d) und e) emulgiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion ferner umfaßt acetylierte Monoglyceride in einer Menge von 0 bis 20 g.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion ferner umfaßt Cholesterylhemisuccinat in einer Menge von 0,01 bis 0,2 g.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion umfaßt, berechnet auf 100 ml fertiges Mittel:
  - a) Pregnanolon in einer Menge von 0,4 bis 0,5 g,
  - b) Sojabohnenöl in einer Menge von 15 bis 20 g,
  - c) Wasser zur Injektion,
  - d) Glycerin bis zur Isotonie des fertigen Mittels.
5. Verwendung eines Mittels, hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zum Anästhesieren eines Patienten durch intravenöse Verabreichung.